Untersuchungen über das diastatische Ferment der Leber

(Aus der experimentell-biologischen Abteilung des Pathologischen Instituts der Universität Berlin.)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

einer hohen medizinischen Fakultät der Universität zu Leipzig vorgelegt

von

Paul Zegla,
approb. Arzt aus Berlin.

ACAD. LOCUM BAT. BIBL.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin.
1909.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät zu Leipzig.

21. Januar 1909.

Referent: Herr Geh.-Med. Rat Prof. Dr. Boehm.

Untersuchungen über das diastatische Ferment der Leber.

Auch heute noch ist die Existenz einer spezifischen Leberdiastase keineswegs so allgemein anerkannt, daß es sich bei Untersuchungen auf diesem Gebiete erübrigt, auf diese prinzipielle Frage einzugehen. Noch immer stellen namhafte Forscher das Vorkommen eines der Leber selbst zugehörigen amylolytischen Fermentes in Abrede und halten die Diastase des Blutes und der Lymphe für das bei der Umwandlung des Leber-Glykogens in Zucker wirksame Ferment. Ja einige bestreiten überhaupt die enzymatische Natur des Glykogenabbaues und erklären diesen für einen rein vitalen, an die Tätigkeit der Leberzelle geknüpften Prozeß.

1. Geschichtlicher Rückblick.

Claude Bernard[1]) selbst, der Entdecker des Glykogens, stellte sich entschieden auf den Standpunkt, daß die Zuckerbildung in der Leber ein fermentativer Vorgang sei, nicht ein Resultat des Zellstoffwechsels. Er legte die Leber in Alkohol, wusch aus und trocknete und erhielt, wenn er die Leberpulpa auskochte, keinen Zucker, wohl aber beim Befeuchten mit Wasser und schwachem Erwärmen.

v. Wittich[2]) gelang es dann 1873 aus der blutleeren, in Alkohol gehärteten und dann zerriebenen Leber das Enzym

[1]) Claude Bernard, Compt. rend. de l'académie des sciences, Sitzung vom 24. September 1855.

[2]) v. Wittich, Über das Leberferment. Pflügers Archiv 7, 28, 1873.

mit Glycerin zu extrahieren und die diastatische Wirksamkeit dieses Leberglycerinauszuges nachzuweisen.

Paton[1]), der anfangs Pavy gegenüber die Beweiskraft dieser Methode bestritt, weil durch die Alkoholbehandlung nicht jede Protoplasmatätigkeit ausgeschaltet sei, mußte später seinen Irrtum eingestehen, nachdem Tebb[2]) gezeigt hatte, daß selbst ein halbes Jahr unter Alkohol gelegenes Leberpulver noch imstande ist, Stärke und Maltose in Dextrose zu verwandeln.

Nun wurde von Dastre[3]) ein andrer Einwand gegen alle bisherigen Versuche geltend gemacht, daß nämlich die Zuckerbildung in obigen Fällen auf Bakterienwirkung zurückzuführen sei; er begründete dies damit, daß eigene, unter antiseptischen Kautelen (Erwärmen auf 55°, Abkühlen auf 0°, Zusatz von 10% Natriumborat) ausgeführte Untersuchungen keine Sacharifikation in den Leberextrakten gezeigt hätten. Aber die für die Beweiskraft der Dastreschen Versuchsanordnung erforderliche Voraussetzung, daß durch jene Einwirkungen das Ferment nicht geschädigt wird, ist durch nichts bewiesen.

Erst E. Salkowski[4]) (1891) wandte eine Methode an, welche die Antisepsis wahrte, dabei aber die Wirksamkeit des Ferments fast unbeeinträchtigt ließ und es dennoch ermöglichte, die Lebenstätigkeit der Leberzellen selbst auszuschalten. Sie bestand in der Anwendung des Chloroforms. Salkowski zeigte, daß mit Chloroformwasser digerierter, filtrierter und ausgewaschener Leberbrei das Glykogen sowohl wie zugesetzte Stärke völlig verzuckerte; im Kontrollversuch, bei dem das Enzym durch Siedehitze zerstört war, fand sich reichlich Glykogen und nur spurenweis Zucker.

Eine ganz ähnliche Methodik, nämlich Zusatz einer 1%igen Fluornatriumlösung zum Leberbrei, wodurch nachgewiesenermaßen jede Protoplasmawirkung aufgehoben, das Ferment jedoch intakt

---

[1]) N. Paton, A further study of hepatic glycogenesis. Journ. of physiol. 22, 121.

[2]) Tebb, Hydrolysis of glycogen. Ibid. 22, 423.

[3]) Dastre, Recherches sur les ferments hépatiques. Arch. de physiol. norm. et pathol. 21, 69, 1888.

[4]) Salkowski, Über die Autodigestion der Organe. Festschrift für v. Leyden 1891, 90.

gelassen wird, lieferte Arthus und Huber[1]) sowie Lussana[2]) und Pick[3]) ganz analoge Resultate.

Gegenüber diesen übereinstimmenden Ergebnissen können die negativen Resultate, die Cavazzani[4]) bei der Injektion von Methylviolett und Chinin erhielt, nicht ins Gewicht fallen. Cavazzani, der Hauptvertreter der Lehre vom rein vitalen, durch die Leberzelle selbst, ohne ein Ferment, bewirkten Glykogenabbau, nahm an, daß Methylviolett und Chinin in gleicher Weise wirken wie Chloroform und Fluornatrium, also nur die Lebensphänomene der Zellen, nicht aber enzymatische Vorgänge beeinflussen. Da er nun nach intravenöser Injektion jener beiden Stoffe geringere Werte für die Verzuckerung fand als in der Leber von Kontrolltieren, glaubte er die Lehre vom Leberferment ablehnen zu müssen.

Die Versuche Cavazzanis haben aber von Bial[5]) und Pick eine eingehende Kritik erfahren. Beide weisen mit Recht darauf hin, daß (ganz abgesehen von Einwänden technischer Art) der Nachweis, daß jene chemischen Agenzien die diastatischen Prozesse nicht hemmen, von dem italienischen Autor nur für den Einfluß der Blut- und Speicheldiastase auf Stärke geführt sei, nicht aber für Leberdiastase und Glykogen. Pick (l. c. 175) hat denn auch in der Tat gefunden, daß Methylviolett eine leichte, Chinin eine deutlich hemmende Wirkung bei der Glykogenhydrolyse durch Leberdiastase ausübt.

In neuester Zeit hat dann Wohlgemuth[6]) noch einen weiteren, wohl unanfechtbaren Beweis dafür erbracht, daß die Glykogenumwandlung in der Leber ein fermentativer Vorgang ist, der nicht an den Stoffwechsel der lebenden Zelle gebunden

---

[1]) Arthus und Huber, Ferments solubles et ferments figurés. Arch. de Physiol. 1892, 651.

[2]) F. Lussana, Sugli scambi respiratori del fegato e sul valore in rapporto all' amilolisi epatica. Arch. di fisiol. 2, 4, 445, 1905.

[3]) F. Pick, Über das glykogenspaltende Ferment der Leber. Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 3, 163, 1903.

[4]) Cavazzani, Über die Veränderungen der Leberzellen usw. Pflügers Archiv 57, 81, 1894.

[5]) Bial, Ist die Zuckerbildung in der Leber Funktion diastatischer Enzyme oder vitaler Tätigkeit der Leberzellen? Du Bois' Archiv 1901, 247.

[6]) Wohlgemuth, J., Untersuchungen über die Diastasen. Biochem. Zeitschr. 9, 29, 1908.

ist, sondern von dieser losgelöst werden kann. Nach dem Vorgehen von E. Buchner bei der Darstellung der zellfreien Zymase zerrieb Wohlgemuth die entblutete und zerkleinerte Leber eines Hundes gründlich mit Quarzsand und setzte sie in der Buchnerschen Presse einem Druck von 200 Atmosphären aus; nur der Preßsaft, welcher bei einem Druck von 100 bis 200 Atmosphären abfloß, wurde untersucht, und alle diese Fraktionen zeigten eine hohe diastatische Kraft. — Da bei diesem energischen Verfahren die lebende Zelle absolut sicher vernichtet wird, also eine vitale Funktion ausgeschlossen ist, muß hiernach die rein enzymatische Natur der Zuckerbildung in der Leber als bewiesen gelten.

Auch ein anderes Bedenken bezüglich der Art der Diastase hat sich als hinfällig erwiesen. Seegen[1]) sowie Musculus und v. Mering[2]) fanden, daß Glykogen bei der Einwirkung von Speichel- und Pankreasdiastase nur bis zur Maltose, durch das Leberferment aber bis zur Glucose abgebaut wird. Darin sahen einige Forscher (Seegen, Kratschmer) ein Hindernis für die Annahme einer Diastasewirkung bei der Entstehung des Leberzuckers aus Glykogen. Aber Bial[3]) wies nach, daß auch im Blutserum eine Diastase vorkommt, die Glykogen in Traubenzucker verwandelt, so daß also die Dextrosebildung keine spezifische Eigentümlichkeit des Leberferments darstellt, und jener prinzipielle Unterschied fortfällt.

Derselbe Autor jedoch, der diese Schwierigkeit behob, brachte selbst ein neues retardierendes Moment in die jetzt scheinbar gesicherte Lehre von der Existenz einer spezifischen Leberdiastase.

Aus eben jenem Grunde, aus dem Bial die Berechtigung ableitete, das glykogenspaltende Agens als eine echte Diastase aufzufassen, nämlich aus ihrer Übereinstimmung mit dem diastatischen Ferment des Blutes, aus demselben Grunde schloß er nun, daß die Leberdiastase nichts andres sei als in die Leber gelangendes Blutferment. Er leugnet also das Vorkommen einer

---

[1]) Seegen, Centralbl. f. med. Wiss. 14, 850, 1876.

[2]) Musculus und v. Mering, Zeitschr. f. physiol. Chem. 2, 403, 1878/79.

[3]) Bial, Über das diastatische Ferment des Blut- und Lymphserums. Pflügers Archiv 52, 149, 1892.

von der Leber selbst erzeugten Diastase und sieht in der Annahme einer Umwandlung des Glykogens durch das diastatische Blut- und Lymphferment „die einfachste und ungezwungenste Erklärung, auch für die Mechanik der Zuckerbildung in der Leber des lebenden Tieres"; für die überlebende Leber gilt ihm diese Auffassung sogar „als nach allen Richtungen bewiesen" (l. c. 255).

In der Tat spricht vieles für die Bialsche Anschauung, zu der sich auch Röhmann[1]), Neumeister[2]) und Schlesinger[3]) bekennen, eine Anschauung, die übrigens bereits 1872 von Tiegel[4]) und 1889 von Dubourg[5]) vertreten worden war.

In dem Verhalten der Leber- und Blutdiastase besteht wirklich eine weitgehende Übereinstimmung, wie erst in neuerer Zeit wieder von Borchardt[6]) gezeigt wurde. Beide wirken auf Stärke, Glykogen und Maltose; die Abbauprodukte, welche dabei entstehen, sind bei beiden die gleichen: Dextrine und Traubenzucker; Erwärmung und Alkoholeinwirkung beeinflussen sie in nahezu gleicher Weise. Ferner besteht zumeist bei verschiedenen Tieren ein Parallelismus in der Stärke der diastatischen Wirkung von Leber und Blut (Pugliese und Domenichini[7]).

Weiterhin ließ sich gegen viele Versuche, die die Wirksamkeit einer der Leber spezifischen Diastase beweisen sollten, mit Recht einwenden, daß das Organ nicht völlig blutfrei war. Das gilt auch für diejenigen Fälle, in denen die Drüse entbluteter Tiere verwandt wurde, denn diese enthält (wie zahlreiche eigene Versuche lehrten) stets noch Reste von Blut, die nicht vernachlässigt werden dürfen.

---

[1]) Röhmann und Bial, Über den Einfluß der Lymphagoga auf die diastatische Wirkung der Lymphe. Pflügers Archiv 55, 419, 1893.

[2]) Neumeister, Lehrbuch d. physiolog. Chemie. 2. Aufl., 1897, S. 132.

[3]) Schlesinger, Über den Ursprung des diastatischen Fermentes im Blute. Deutsche med. Wochenschr. 34, 593, 1908.

[4]) Tiegel, Über eine Fermentwirkung des Blutes. Pflügers Archiv 6, 391, 1872.

[5]) Dubourg, Recherches sur l'amylase de l'urine. Thèse de Paris 1889.

[6]) Borchardt, Über das zuckerbildende Ferment der Leber. Pflügers Archiv 100, 259, 1903.

[7]) Pugliese und Domenichini, Contributo allo studio dell' enzima saccharificante del fegato. Archivio Farmacol. 12, Heft 4, 1907.

Dieses Bedenken fällt aber fort bei den Untersuchungen von v. Wittich, Arthus und Huber, Tebb, Pick, Borchardt, Bang und Wohlgemuth, bei denen ausdrücklich hervorgehoben wird, daß die Lebern so lange von der Pfortader aus durchspült wurden, bis das Spülwasser aus den Lebervenen farblos abfloß. Die diastatische Wirkung ist hier unzweifelhaft am blutfreien Organ nachgewiesen. Daß auch die Lymphe, deren Diastase nach Bial-Röhmann hier in Betracht kommt, völlig entfernt ist, läßt sich freilich nicht sinnfällig beweisen. Aber gerade die Hypothese von der Beteiligung der Lymphdiastase am Glykogenabbau der Leber steht auf sehr schwachen Füßen.

Röhmann und Bial leiten sie aus der Beobachtung ab, daß unter Einwirkung der Heidenhainschen Lymphagoga 1. Ordnung (Stauung der V. cava, Injektionen von Pepton und anderen Stoffen) die Intensität der Lymphdiastase erhöht und gleichzeitig die Saccharifikation in der Leber (bei unveränderter Blutdiastase) gesteigert wird.

Aber selbst einer ihrer Mitarbeiter, Borchardt, wendet hiergegen ein, daß diese Wirkung der Lymphagoga sich auch so erklären läßt, daß sie nicht als Reiz auf die Capillaren der Gefäße, sondern als Reiz auf die Leberzellen wirken, so daß diese mehr Ferment absondern, das dann naturgemäß in die Lymphe gelangt (l. c. 262).

Daß es sich in der Tat so verhält, ist 2 Jahre später von Kusmine[1]) experimentell erwiesen werden. Diese zeigte, daß die Lymphagoga typische morphologische Veränderungen an den Leberzellen hervorrufen (Verdichtung des Protoplasmas, Undeutlichwerden der Zellgrenzen) und speziell auch das Glykogen ganz oder doch in erheblichem Maße zum Schwinden bringen.

Ferner ist die diastatische Kraft der Lymphe, wie Röhmann und Bial[2]) selbst gefunden haben, noch geringer als die des Blutserums, das bereits in seiner Wirksamkeit hinter der Leberdiastase zurücksteht (Borchardt, l. c. 296, Pick, l. c. 174). Man müßte also, wenn man sich auf den Standpunkt von Bial

---

[1]) K. Kusmine, Untersuchungen über die Eigenschaften und die Entstehung der Lymphe. 6. Mitteilung: Über den Einfluß der Lymphagoga (Lebergifte) auf die Leber. Zeitschr. f. Biol. 46, 554, 1905.

[2]) Bial, Über das diastatische Ferment des Blut- und Lymphserums. Pflügers Archiv 52.

und Röhmann stellt, annehmen, daß die Diastase dort, wo sie entsteht, spärlicher ist als an den Orten, zu denen sie erst sekundär hingelangt. Das ist doch sehr unwahrscheinlich.

Auch Pflüger[1]) hat sich gegen die Ableitung der Leberdiastase von der der Gewebssäfte gewandt und mit Recht betont, daß man ebensogut das Blutferment als ausgewandertes Leberferment hinstellen könnte (l. c. 380).

Nach alledem scheint uns die Bial-Röhmannsche Auffassung nicht mehr haltbar. Es liegt unseres Erachtens kein Grund vor, die Entstehung des in der Leber nachgewiesenen Ferments anderswohin zu verlegen als in die Leberzelle selbst. „Der Ort, wo die Enzyme entstehen, sind die lebendigen Zellen, besonders die der Drüsen. Wie wir uns die Diastase der Speicheldrüsen und des Pankreas in den Zellen der letzteren gebildet denken, so werden wir die Leberdiastase als Produkt der Leberzelle betrachten“ (Pflüger, l. c. 380).

Daß diese Auffassung von einer spezifischen Leberdiastase nicht identisch ist mit der rein vitalen Auffassung der Glykogenumwandlung, wie sie Cavazzani vertritt, bedarf wohl nach dem oben Gesagten keiner näheren Ausführung.

2. Methodik.

Zum Studium des saccharifizierenden Leberferments haben sich alle früheren Forscher vor Wohlgemuth, also noch bis in die jüngste Zeit, einer nicht nur sehr komplizierten, sondern auch ihr Ziel nur auf Umwegen erreichenden Methodik bedient.

Da es an einem zuverlässigen Verfahren zur quantitativen Bestimmung diastatischer Organfermente fehlte, mußten sie darauf verzichten, die Fermentwirkung selbst zu ermitteln, was sie eigentlich erstrebten. Statt dessen bestimmten sie an dem die Leberdiastase enthaltenden Extrakte die Menge der produzierten Dextrose oder des abgebauten Glykogens. Natürlich mußte diese Bestimmung auch an einer Kontrollprobe, in der das Ferment zerstört war, durchgeführt werden.

Das war eine langwierige Methode, die zudem große Übung im quantitativen Arbeiten erforderte. Was aber noch weit wichtiger

---

[1]) Pflüger, Das Glykogen, 2. Aufl., 1905.

ist: der ermittelte prozentische Glykogenumsatz war wegen des wechselnden Glykogengehalts der Leber kein direkter Maßstab für die Fermentmenge, die dabei wirksam gewesen war. Denn die gleiche Quantität Diastase muß bei geringem Glykogenvorrat prozentualiter mehr Zucker bilden als bei hohem. Bang[1]) ist der Ansicht, daß diese Frage, ob man ein Recht habe, aus dem beobachteten Glykogenumsatz auf eine bestimmte Fermentquantität zu schließen, wohl alle früheren Forscher von dem Studium des Leberenzyms abgehalten hat (l. c. S. 415). Der genannte Autor hat bezüglich dieser wichtigen Fehlerquelle besondere Versuche angestellt und muß immerhin zugeben, daß man aus dem prozentualen Umsatz des Glykogens nur annähernd auf die Fermentmenge schließen kann, und auch dies nur dann, wenn nicht allzu kleine Glykogenquantitäten vorliegen. So weit ich sehe, hat nur Bang selbst diesen Fehler durch Zusatz von Glykogen zu Lebern, die daran sehr arm waren, zu eliminieren gesucht.

Sodann ist noch auf ein anderes prinzipielles Bedenken aufmerksam zu machen, welches der alten Methode, das diastatische Vermögen nach der Menge der entstandenen Endprodukte zu beurteilen, anhaftet. Es ist das die durch Bial erwiesene Tatsache, daß die Diastase durch eben jene Endprodukte in ihrer Kraft gehemmt wird, so daß Fermentquantität und Menge der gebildeten Abbauprodukte in keinem einfachen Verhältnis stehen.

Als letzter und schwerwiegendster Einwand gegen eine Methodik, die sich auf die Bestimmung der Dextrose stützt, kommt in Betracht, daß neben dem Abbau des Glykogens zu Traubenzucker eine Zerstörung der Glucose durch Glykolyse stattfindet. Das ist ein Faktor, dessen Größe man gar nicht kennt, da quantitative Untersuchungen über Glykolyse nicht vorliegen, und den man auch nicht schätzungsweise in Rechnung ziehen kann, da man nicht weiß, ob Diastasewirkung und Glykolyse parallel laufen.

Alle diese Schwierigkeiten und Fehlerquellen vermeidet die

---

[1]) Bang, Ljungdahl und Bohm, Untersuchungen über den Glykogenumsatz in der Kaninchenleber. 1. Mitteil. Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol., 9, 408, 1907.

Methode Wohlgemuths[1]), welche die diastatische Leistung als solche zu ermitteln erlaubt, also im Gegensatz zu den früher angewandten eine direkte Untersuchungsmethode der Fermentwirkung ist. Dazu hat sie vor jener Methode der quantitativen Glykogenbestimmung den Vorzug großer Einfachheit.

Das Verfahren besteht darin, daß man in Reagensgläsern absteigende Mengen von Leberpreßsaft mit der gleichen Menge (5 ccm) einer 1%igen Stärkelösung versetzt, etwas Toluol auf jedes Röhrchen tut, verkorkt und alle Gläschen 24 Stunden lang im Thermostaten einer Temperatur von 38° C aussetzt. Nach Beendigung der Digestion wird zu jedem der Röhrchen, nachdem sie mit Wasser aufgefüllt sind, ein Tropfen $^n/_{10}$-Jodlösung gegeben und umgeschüttelt. Wo noch unverdaute Stärke ist, zeigen die Gläschen eine blaue und blauviolette Farbe, während in allen Röhrchen, die einen gelben bis roten Farbenton aufweisen, die Stärke völlig bis mindestens zum Erythrodextrin abgebaut ist. Dasjenige Reagensglas, das gerade noch positive Jodreaktion am Blauviolett erkennen läßt, bezeichnet die Grenze (limes) der Fermentwirksamkeit, denn in ihm ist noch eine Spur unabgebauter Stärke. Das vorhergehende Röhrchen, welches durch das Ausbleiben der Blaufärbung beweist, daß sämtliche Stärke in ihm völlig umgewandelt ist, dient zur Berechnung der diastatischen Kraft (D), die auf 1 ccm der Fermentlösung bezogen wird.

Enthielt dieses Röhrchen z. B. 0,2 ccm der Fermentlösung, so waren 0,2 ccm Leberpreßsaft gerade imstande, in 24 Stunden bei 38° C 5 ccm der 1%igen Stärkelösung vollkommen abzubauen, also 1 ccm fünfmal so viel = 25 ccm Stärkelösung. Folglich ergibt sich als diastatische Kraft von 1 ccm in 24 Stunden bei 38° C:

$$D_{24h}^{38°} = 25.$$

Diese Wohlgemuthsche Methode wurde bei den im folgenden mitgeteilten Untersuchungen angewandt. Indem ich bezüglich aller Einzelheiten auf die Originalarbeit verweise, will ich nur diejenigen Besonderheiten hervorheben, die sich speziell

[1]) J. Wohlgemuth, Über eine neue Methode zur quantitativen Bestimmung des diastatischen Ferments. Biochem. Zeitschr. 9, 1, 1908.

bei der Anwendung der Methode auf das Leberferment ergaben.

Der Leberpreßsaft, aus der durch Ausspülen und nach dem Zerschneiden durch nochmaliges Auswaschen sorgfältig entbluteten Leber unter der Handpresse gewonnen, wurde ohne jede Verdünng[1]) mittels einer in $^1/_{100}$ ccm geteilten Pipette auf eine Reihe von Reagensgläsern verteilt. Das Pipettieren geht ohne jede Schwierigkeit, wenn man nur beim Pressen durch Verwendung starker Tücher dafür gesorgt hat, daß nicht Leberbrei in Substanz sich dem Saft beimischen kann; am besten eignet sich das für die Buchnersche Presse gearbeitete Preßtuch.

Der Toluolzusatz ist wegen der langen Digestionsdauer von 24 Stunden nötig, um bakterielle Zersetzungen auszuschließen. Der lange Aufenthalt der Fermentlösung im Brutschrank ist seinerseits bedingt durch die relativ geringe diastatische Kraft der Leber.

Nach dem Herausnehmen der Gläser aus dem Thermostaten zeigen diese einen trüben Bodensatz, der von ausgefallenen Eiweißstoffen der Leber herrührt; man darf daher nicht, wenn man für die Endreaktion klare Lösungen erhalten will, direkt mit Wasser auffüllen und mit Jodlösung versetzen (wie bei Speichel- oder Pankreasdiastase), sondern man muß, was Wohlgemuth auch besonders betont, die über dem trüben Satz stehende Flüssigkeit abgießen und sie mit Wasser verdünnen. Wenn man dies beachtet, bekommt man nach Jodzusatz stets scharfe Farbunterschiede. Dabei ist es für den Ausfall der Jodreaktion gleichgültig, ob man die Trennung der klaren Flüssigkeit von dem trüben Satz quantitativ vornimmt oder ½ bis 1 ccm von ihr im Reagensglas zurückläßt.

3. Die Mengenverhältnisse der Leberdiastase in der Zeit nach dem Tode.

Mit dieser Methode wurden von mir auf Veranlassung von Herrn Dr. Wohlgemuth einzelne gerade jetzt zur Diskussion

---

[1]) Nur bei den ersten Versuchen und später dann, wenn Röhrchen mit Bruchteilen eines Decigramms beschickt werden mußten, wurde der Preßsaft mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

stehende Fragen über das Verhalten der Leberdiastase in Angriff genommen und außerdem ein Punkt, welcher bisher noch gar nicht untersucht worden war. Es ist das die Frage nach der Fermentquantität unmittelbar nach dem Tode und in den darauffolgenden Stunden. Gerade diese Frage aber ist für alle auf den Menschen selbst bezügliche Fermentstudien von großer Wichtigkeit, da die Organe der Leiche gewöhnlich erst viele Stunden nach dem Tode zur Untersuchung kommen. Darf man nun die Befunde, die an einer Leber einen Tag nach dem Tode erhoben wurden, als normale ansehen, und wenn nicht, kann man wenigstens annähernd auf die Verhältnisse zur Zeit des Todes rückschließen und so Vergleichswerte für die am Tiere ermittelten Daten gewinnen?

Die nachfolgende Untersuchungsreihe gibt darüber Auskunft. Es kamen 15 Lebern zur Untersuchung, 5 von Kaninchen, 5 von Hunden, 1 Rinderleber und 4 Lebern vom Menschen. Bei den Kaninchen und Hunden wurde die Drüse unmittelbar nach dem Tode entnommen und sofort verarbeitet; die Rinderleber (direkt vom Schlachthof bezogen) kam 2 Stunden nach der Schlachtung zur Untersuchung. Die Sektion der menschlichen Leichen wurden 12, 19, 21 Stunden post mortem ausgeführt; in einem Falle lag der Eintritt des Todes sogar 4 Tage zurück.

In allen Fällen wurden die Lebern durch Ausspülen und Auswaschen aufs gründlichste von Blut befreit, bindegewebige Anteile entfernt und der Preßsaft in der oben beschriebenen Weise mittels Handpresse gewonnen. Von dem Preßsaft wurde eine Portion sofort angesetzt und 24 Stunden unter Toluol im Brutschrank gehalten, der Rest des Saftes, gleichfalls mit Toluol versetzt, bei Zimmertemperatur aufbewahrt und 24 Stunden später, eventuell auch noch nach 48 und mehr Stunden in derselben Weise untersucht.

Alles Nähere, insbesondere jede Abweichung von der Regel ist aus den Tabellen ersichtlich, die ich nunmehr folgen lasse.

Versuch 1.

Kaninchenleber. Gesundes, nicht operiertes Tier, durch Entbluten getötet.

Menge des Preßsaftes	Sofort untersucht	Nach 24stündiger Aufbewahrung bei 16° C
1,0	+	+
0,64	+	+
0,4	+	+
0,25	limes	limes
0,16	—	—
0,1	—	—
	$D^{38°}_{24h} = 12{,}5$	$D^{38°}_{24h} = 12{,}5$

Versuch 2.

Kaninchenleber. Versuchstier, doppelseitige Vagusdurchscheidung, künstliche Atmung, Ouabaininjektion.

Menge des Preßsaftes	Sofort untersucht	Nach 24stündiger Aufbewahrung bei 16° C
1,0	+	+
0,64	+	+
0,4	+	+
0,25	+	limes
0,16	+	—
0,1	limes	—
	$D^{38°}_{24h} = 31{,}25$	$D^{38°}_{24h} = 12{,}5$

Versuch 3.

Kaninchenleber. Gesundes Tier, entblutet.

Menge des Preßsaftes	Sofort untersucht	Nach 24stündiger Aufbewahrung bei 16° C	Nach 48stündiger Aufbewahrung bei 16° C
1,0	+	+	+
0,64	+	limes	limes
0,4	limes	—	—
0,25	—	—	—
0,16	—	—	—
0,1	—	—	—
	$D^{38°}_{24h} = 7{,}81$	$D^{38°}_{24h} = 5$	$D^{38°}_{24h} = 5$

Versuch 4.

Kaninchenleber. Tier durch Nackenschlag getötet.

Menge des Preßsaftes	Sofort untersucht	Nach 24stündiger Aufbewahrung bei 16° C	Nach 48stündiger Aufbewahrung bei 16° C
1,0	+	+	+
0,64	+	+	+
0,4	+	+	+
0,25	+	limes	limes
0,16	limes	—	—
0,1	—	—	—
	$D_{24h}^{38°} = 20$	$D_{24h}^{38°} = 12,5$	$D_{24h}^{38°} = 12,5$

Versuch 5.

Kaninchenleber. Tier durch Nackenschlag getötet.

Menge des Preßsaftes	Sofort untersucht	Nach 24stündiger Aufbewahrung bei 16° C
1,0	+	+
0,64	+	+
0,4	+	+
0,25	+	limes
0,16	limes	—
0,1	—	—
	$D_{24h}^{38°} = 20$	$D_{24h}^{38°} = 12,5$

Versuch 6.

Hundeleber. Gesunder Hund, durch Entbluten getötet; Leber in der Fleischmaschine zerkleinert, Brei in 3 Portionen zu je 100 g geteilt, zu jeder 10 ccm 0,85% Kochsalzlösung zugesetzt. 1. Portion sofort gepreßt, 2. Portion 24, 3. Portion 48 Stunden unter Toluol bei Zimmertemperatur aufbewahrt und dann gepreßt. In allen 3 Reihen ist für die Mengen unter 0,1 ccm der Preßsaft 10fach mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

Menge des Preßsaftes	Sofort untersucht	Nach 24stündiger Aufbewahrung bei 16° C	Nach 48stündiger Aufbewahrung bei 16° C
1,0	+	+	+
0,64	+	+	+
0,4	+	+	+
0,25	+	+	+
0,16	+	+	+
0,1	+	+	+
0,064	+	limes	limes
0,04	+	—	—
0,025	limes	—	—
0,016	—	—	—
0,01	—	—	—
	$D_{24h}^{38°} = 125$	$D_{24h}^{38°} = 50$	$D_{24h}^{38°} = 50$

Versuch 7. Hundeleber. 2 Portionen Leberbrei à 45 g, zu jeder 5 ccm 0,85% Kochsalzlösung. Im übrigen wie in Versuch 6.

Menge des Preßsaftes	Sofort untersucht	Nach 24stündiger Aufbewahrung bei 16° C
0,1	+	+
0,064	+	+
0,04	+	limes
0,025	limes	—
0,016	—	—
0,01	—	—
	$D_{24h}^{38°} = 125$	$D_{24h}^{38°} = 78,1$

Versuch 8. Hundeleber vom normalen Tier.

Menge des Preßsaftes	Sofort untersucht	Nach 24stünd. Aufbewahrung bei 16° C	Nach 48stünd. Aufbewahrung bei 16° C	Nach 72stünd. Aufbewahrung bei 16° C
0,1	+	+	+	+
0,064	+	+	+	+
0,04	+	+	limes	limes
0,025	limes	limes	—	—
0,016	—	—	—	—
0,01	—	—	—	—
	$D_{24h}^{38°} = 125$	$D_{24h}^{38°} = 125$	$D_{24h}^{38°} = 78,1$	$D_{24h}^{38°} = 78,1$

Versuch 9.

Hundeleber. Gesunder Hund, entblutet.

Menge des Preßsaftes	Sofort untersucht	Nach 24stündiger Aufbewahrung bei 16° C
0,1	+	+
0,064	+	limes
0,04	+	—
0,025	limes	—
0,016	—	—
0,01	—	—
	$D_{24h}^{38°} = 125$	$D_{24h}^{38°} = 50$

Versuch 10.

Hundeleber. Nicht operierter Hund, Tod aus unbekannter Ursache.

Menge des Preß-saftes	Sofort unter-sucht	Nach 24-stünd. Auf-bewahrung bei 16° C	Nach 48-stünd. Auf-bewahrung bei 16° C	Nach 72-stünd. Auf-bewahrung bei 16° C	Nach 144-stünd. Auf-bewahrung bei 16° C	Nach 168-stünd. Auf-bewahrung bei 16° C
0,1	+	+	+	+	+	+
0,064	+	+	+	+	+	+
0,04	+	limes	limes	limes	limes	limes
0,025	limes	—	—	—	—	—
0,016	—	—	—	—	—	—
0,01	—	—	—	—	—	—
	$D_{24h}^{38°} = 125$	$D_{24h}^{38°} = 78,1$	$D_{24h}^{38°} = 78,1$	$D_{24h}^{38°} = 78,1$	$D_{24h}^{38°} = 78,1$	$D_{24h}^{38°} = 78,1$

Versuch 11.

Rinderleber. 2 Stunden nach der Schlachtung ausgepreßt.

Menge des Preßsaftes	Sofort untersucht	Nach 24 stündiger Aufbewahrung (bei 16°)		Nach 48 stündiger Aufbewahrung bei 16° C
		des Breies	des Preßsaftes	
1,0	+	+	+	+
0,64	+	limes	limes	limes
0,4	+	—	—	—
0,25	limes	—	—	—
0,16	—	—	—	—
0,1	—	—	—	—
	$D_{24h}^{38°} = 12,5$	$D_{24h}^{38°} = 5$	$D_{24h}^{38°} = 5$	$D_{24h}^{38°} = 5$

Versuch 12.

Menschenleber, normal, 4 Tage nach dem Tode, hatte auf Eis gelegen.

Menge des Preßsaftes	Sofort untersucht = ca. 4 Tage post mortem	Nach 24 stündiger Aufbewahrung bei 16° = ca. 5 Tage post mortem	Nach 48 stündiger Aufbewahrung bei 16° = ca. 6 Tage post mortem
1,0	+	+	+
0,64	limes	limes	limes
0,4	—	—	—
0,25	—	—	—
0,16	—	—	—
0,1	—	—	—
	$D^{38°}_{24h} = 5$	$D^{38°}_{24h} = 5$	$D^{38°}_{24h} = 5$

Versuch 13.

Menschenleber. Frau, Tod an Nachblutung nach Exstirpation des carcinomatösen Uterus. Leber 19 Stunden post mortem herausgenommen.

Menge des Preßsaftes	Sofort untersucht = 20 h p. m.	Nach 24stünd. Aufbewahr. bei 16° = 44 h p. m.	Nach 48stünd. Aufbewahr. bei 16° = 68 h p. m.	Nach 96stünd. Aufbewahr. bei 16° = 116 h p. m.
1,6	+	+	+	+
1,0	+	limes	limes	limes
0,64	limes	—	—	—
0,4	—	—	—	—
0,25	—	—	—	—
0,25	—	—	—	—
0,1	—	—	—	—
	$D^{38°}_{24h} = 5$	$D^{38°}_{24h} = 3{,}1$	$D^{38°}_{24h} = 3{,}1$	$D^{38°}_{24h} = 3{,}1$

Versuch 14.

Menschenleber. Leber einer Frau, die an Extrauteringravidität und Peritonitis gestorben war, 21 Stunden p. m. herausgenommen.

Menge des Preßsaftes	sofort untersucht = 22 h p. m.	Nach 24 stündiger Aufbew. bei 16° = 46 h p. m.	Nach 48 stündiger Aufbew. bei 16° = 70 h p. m.
1,0	+	+	+
0,64	+	+	+
0,4	+	+	limes
0,25	limes	limes	—
0,16	—	—	—
0,1	—	—	—
	$D^{38°}_{24h} = 12{,}5$	$D^{38°}_{24h} = 12{,}5$	$D^{38°}_{24h} = 7{,}8$

Versuch 15.

Menschenleber. Leber eines Mannes, bei dem sich eine mit der linken Hirnhemisphäre kommunizierende Knochencyste des Hinterhauptsbeines fand. Sektion 22 Stunden post mortem.

Menge des Preßsaftes	Sofort untersucht = 14 h p. m.	Nach 24 stündiger Aufbew. bei 16° = 38 h p. m.	Nach 48 stündiger Aufbew. bei 16° = 62 h p. m.
1,6	+	+	+
1,0	+	limes	limes
0,64	limes	—	—
0,4	—	—	—
0,25	—	—	—
0,16	—	—	—
	$D_{24h}^{38°} = 5$	$D_{24h}^{38°} = 3{,}1$	$D_{24h}^{38°} = 3{,}1$

In diesen 15 Fällen zeigt also 13 mal die diastatische Kraft der Leber eine Abnahme nach dem Tode, wenn der Preßsaft oder der Organbrei (Versuch 6, 7 und 11) unter Toluol bei Zimmertemperatur aufbewahrt wird.

Nur zweimal (Versuch 1 und 12) bleibt der Wert derselbe. Versuch 12 wird weiter unten zu besprechen sein; für Fall 1 ist zu bemerken, daß hier (wegen der geringen Menge an Preßsaft) die Quantität des Fe1ments nach 48 und mehr Stunden nicht bestimmt werden konnte. Daß aber die Abnahme auch erst nach dem zweiten Tage einsetzen kann, beweist Versuch 8. Die Regel allerdings ist, daß bereits 24 Stunden nach dem Tode ein deutlicher Fermentschwund zu konstatieren ist. Er ist am bedeutendsten dort, wo der Ausgangswert für die Diastase hoch ist, daher besonders augenfällig in den Versuchen mit Hundeleber, wo ich die höchsten Diastasewerte ($D_{24h}^{34°} = 125$) fand. So sinkt die Fermentkonzentration in Versuch 6 und 9 von $D_{24h}^{38°} = 125$ unmittelbar nach dem Tode auf $D_{24h}^{38°} = 50$ innerhalb 24 Stunden, also um 60 %. Auch in Fall 2, wo mit 31,25 ein für die Kaninchenleber sehr hoher Wert vorliegt, beträgt die Abnahme auf 12,5 in 24 Stunden 60 %. Ebenso bei der Rinderleber (12,5 : 5), wo allerdings aus der einen Untersuchung nichts auf die normale Höhe der Leberdiastase beim Rind geschlossen werden kann. In allen andern Fällen sinkt die Enzymmenge nicht unter die Hälfte des Anfangswertes.

Ein mehr als einmaliges Absinken habe ich auch inner-

halb längerer Zeit nicht beobachtet; das Niveau, auf welches der Wert nach 1 oder 2 Tagen gesunken ist, scheint, wie aus den Versuchen 8 und besonders 10 hervorgeht, dasselbe zu bleiben noch bis zu 7 Tagen nach dem Tode.

Die untersuchten menschlichen Lebern (Versuch 13, 14, 15) lieferten analoge Resultate wie die Tierorgane. 14 bis 22 Stunden post mortem untersucht, zeigen sie um die 40. und 70. Stunde nach dem Tode einen Abfall der diastatischen Kraft von 5 auf 3,1, von 12,5 auf 7,8. Auch hier war bei einer bis auf 4 Tage ausgedehnten Uutersuchungsreihe (Nr. 13) nur ein einmaliges Absinken festzustellen.

Hieraus erklärt sich wohl auch ohne weiteres, daß in Fall 12 der diastatische Wert unverändert derselbe bleibt. Die Leber kam erst 4 Tage nach dem Tode zur Untersuchung; um diese Zeit pflegt, wie bereits ausgeführt, der Fermentschwund schon eingetreten zu sein, und da eine mehrmalige Verminderung nicht statthat, zeigt sich an allen drei Tagen der gleiche Wert von $D_{24h}^{38^0} = 5$, der in diesem Falle wohl als Minimalwert aufzufassen ist.

Es mag hier erwähnt werden, daß auch für die Muskeldiastase in 2 Fällen ein Absinken nach dem Tode unter den gleichen Bedingungen konstatiert werden konnte. Der in der Buchnerpresse gewonnene Muskelpreßsaft, von 2 gesunden, entbluteten Kaninchen stammend, zeigte nach derselben Methode untersucht die Werte:

	Sofort untersucht	Nach 24 stündiger Aufbewahrung bei 16° C	Nach 48 stündiger Aufbewahrung bei 16° C
Versuch 16: $D_{24h}^{38^0} =$	5	3,1	3,1
Versueh 17: $D_{24h}^{38^0} =$	6,25	5	5

Die oben aufgeworfene Frage muß also dahin beantwortet werden, daß die an mehr als 24 Stunden alten menschlichen Lebern ermittelten Diastasewerte nicht ohne weiteres in Parallele gesetzt werden dürfen mit den Ergebnissen des Tierversuchs,

sondern daß der nachgewiesene Fermentschwund bei solchen Vergleichen in Rechnung gezogen werden muß. Dagegen scheint uns nichts im Wege zu stehen, Fermentwerte menschlicher Lebern, die innerhalb gleicher Zeiträume untersucht sind, untereinander zu vergleichen.

Als mögliche Ursachen der Fermentabnahme kommen wie bei jeder Enzymhemmung viele Momente in Betracht. Es kann sich um die Wirkung eines Antiferments handeln, das in der Zeit nach dem Tode auftritt, es können Abbauprodukte der Diastase selbst hemmend wirken, es können schließlich Produkte der Autolyse das Ferment schädigen. Die erste Annahme ist die unwahrscheinlichste, da das Vorkommen einer spezifischen, natürlichen (nicht künstlich erzeugten) Antidiastase nicht sicher steht. Die Hemmung der Diastase durch ihre eigenen Abbauprodukte (Lea[1]) ist wohl kaum so stark, daß man aus ihr allein jenen starken Fermentverlust erklären könnte.

Am wahrscheinlichsten ist wohl die Schädigung von Stoffen abzuleiten, die sich bei der Autolyse der Leber bilden, insbesondere den sauren Eiweißspaltprodukten.[2]) Von den in

Versuch 8 (vergl. oben).

Hundeleber. 72 Stunden bei 16° C unter Toluol aufbewahrter Preßsaft.

Menge des Preßsaftes	Ohne Zusatz	+ 1 ccm 1‰ Milchsäurelösung
1,0	+	+
0,64	+	+
0,4	+	+
0,25	+	+
0,16	+	limes
0,1	+	—
0,064	+	—
0,04	limes	—
0,025	—	—
0,016	—	—
0,01	—	—
	$D^{38°}_{24h} = 78{,}1$	$D^{38°}_{24h} = 20$

[1]) Lea, Journ. of Physiol. 11, 234, 1890.

[2]) J. Wohlgemuth, Untersuchungen über die Diastasen. Biochem. Zeitschr. 9, 21, 1908.

Betracht kommenden organischen Säuren konnte ich von der Milchsäure nachweisen, daß sie die Leberdiastase in $1\,^0/_{00}$ Lösung stark hemmt (Versuch 8).

4. Verhalten der Leberdiastase bei verschiedenen Glykosurien und beim Diabetes.

Eine zweite wichtige Frage, die in letzter Zeit besonders von Bang[1])[2]) in Angriff genommen wurde, ist die, ob die Zuckerproduktion beim Diabetes und den verschiedenen Glykosurien bedingt ist durch eine vermehrte Tätigkeit der Leberdiastase. Bang hat mit seinen Mitarbeitern Ljungdahl und Bohm zu diesem Zweck den Glykogengehalt und -umsatz der Kaninchenleber untersucht und ist dabei zu wertvollen Ergebnissen gekommen. Es lag nahe, diese Untersuchungen mit der Methode der quantitativen Fermentbestimmung von Wohlgemuth aufzunehmen, um zu sehen, ob auf diesem direkteren Wege dieselben Resultate zu erhalten sind.

Ich wählte zum Studium der durch Gifte und nervöse Reize erzeugten Glykosurien die gleichen Versuchstiere wie Bang, Kaninchen, und prüfte an ihnen das Verhalten der Leberdiastase bei Phlorizin-, Phloretin- und Adrenalinglykosurie sowie bei Vagusdurchschneidung und Nackenschlag. Ferner kamen zur Untersuchung 2 Fälle von menschlichem Diabetes und 3 Fälle von Pankreasdiabetes beim Hunde.

a) Phlorizin- und Phloretinglykosurie.

Schon v. Mering[3]), der Entdecker der „Phlorizindiabetes", zeigte, daß sowohl das Phlorizin als auch das Phloretin, welches bei der Hydrolyse des Glykosids neben Dextrose entsteht,

[1]) Bang, Ljungdahl und Bohm, Untersuchungen über den Glykogenumsatz in der Kaninchenleber. Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. 9, 408 bis 430, 1907 (1. Mitteil.); 10, 1 bis 34 (2. Mitteil.); 10, 312 bis 319 (3. Mitteil.).

[2]) Bang, Untersuchungen über das Verhalten der Leberdiastase bei Pankreasdiabetes. Ibid. 10, 320 bis 323, 1907.

[3]) v. Mering, Über experimentellen Diabetes. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 23, 142, 1887.

Zuckerausscheidung hervorruft. Bang hat nun in Gemeinschaft mit Ljungdahl und Bohm (op. cit. 3. Mitteil. S. 314f.) einen interessanten Unterschied zwischen der Wirkung des Glykosids und der seiner zuckerfreien Komponente gefunden. Während nämlich der Glykogenumsatz nach Phlorizinvergiftung nur in zweien seiner Versuche wesentlich erhöht war, zeigte sich, daß nach Injektionen von Phloretin die „Fermentproduktion" in der Leber in allen Fällen unzweifelhaft gestiegen war.

Nun bestimmt ja Bang nicht eigentlich die Fermentproduktion, sondern schließt nur auf sie aus dem ermittelten Glykogenumsatz. Die recht erhebliche Verstärkung desselben nach Phlorizininjektion in jenen 2 Versuchen (Nr. 142 und 143) sieht er wegen des geringen Glykogenvorrats dieser beiden Fälle als nicht beweisend an.

Als ich die Angaben Bangs über die differente Wirkung des Glykosids und seiner Komponente mit Wohlgemuths Methode nachprüfte, die ja unabhängig von der Menge des präformierten Leberglykogens ist, habe ich diesen bedeutenden Unterschied nicht konstatieren können; vielmehr zeigten sich beide Gifte fermentsteigernd. Ich gebe aber zu, daß die Zahl der Fälle, über die ich zurzeit verfüge, viel geringer ist als die stattliche Reihe von Versuchen, die Bang und seine Mitarbeiter aufweisen können.

Von 3 Kaninchen, die etwa die gleichen Mengen Phlorizin (auf das Körpergewicht bezogen) wie bei Bang erhielten (siehe die folgenden Protokolle), zeigten 2 (Versuch 19 und 20) eine deutliche Vermehrung der Leberdiastase, nämlich den Wert $D^{38^0}_{24\,h} = 20$, während dieser für die normale Kaninchenleber nicht über 12,5 hinausgeht. Im 3. Falle (Nr. 21) war allerdings die Fermentvermehrung ausgeblieben.

Das Phlorizin war in allen Fällen nach Auflösung in wässeriger Piperazinlösung körperwarm in die Bauchhöhle injiziert worden. In allen Fällen trat Glykosurie ein. Die Tiere wurden $^1/_2$ bis 1 Stunde nach dem Erscheinen des Zuckers im Harn, d. h. nicht ganz 2 Stunden nach der Einspritzung, getötet.

Versuch 19.

Kaninchen, 1700 g schwer, gesund.
11 h 10: 2 g Phlorizin intraperitonal injiziert.
12 h 0 : Glykosurie.
1 h 0 : Tötung durch Entbluten.

Leberpreßsaft sofort untersucht.

Menge des Preßsaftes	+ 5 ccm 1% Stärkelösung
1,0	+
0,64	+
0,4	+
0,25	+
0,16	limes
0,1	—
	$D^{38^0}_{24h} = 20$

Versuch 20.

Kaninchen, 1320 g schwer, gesund.
11 h 45: 1 g Phlorizin intraperitoneal injiziert.
12 h 30: Glykosurie.
1 h 30: Tötung durch Entbluten.

Leberpreßsaft sofort untersucht.

Menge des Preßsaftes	+ 5 ccm 1% Stärkelösung
1,0	+
0,64	+
0,4	+
0,25	+
0,16	limes
0,1	—
	$D^{38^0}_{24h} = 20$

Versuch 21.

Kaninchen, 1550 g schwer, gesund.
11 h 30: 1 g Phlorizin intraperitoneal injiziert.
1 h 30: Glykosurie.
2 h 0 : Tötung durch Entbluten.

Leberpreßsaft sofort untersucht.

Menge des Preßsaftes	+ 5 ccm 1% Stärkelösung
1,0	+
0,64	+
0,4	+
0,25	limes
0,16	—
0,1	—
	$D^{38°}_{24\,h} = 12{,}5$

In den beiden Fällen von Phloretinglykosurie wurde eine Erhöhung der Fermentmenge, und zwar nur auf denselben Wert wie bei den Phlorizinversuchen, nämlich $D^{38°}_{24\,h} = 20$, gefunden. Die Kaninchen erhielten, wie bei Bang, 0,6 g Phloretin (in Piperazinlösung) intraperitoneal injiziert. Bereits nach 1 Stunde war Zucker im Harn zu konstatieren.

Versuch 22.

Kaninchen, 1200 g schwer, gesund.
10 h 45: 0,6 g Phloretin intraperitoneal injiziert.
11 h 45: Glykosurie.
12 h 45: Tötung durch Entbluten.
Leberpreßsaft sofort untersucht.

Menge des Preßsaftes	+ 5 ccm 1% Stärkelösung
1,0	+
0,64	+
0,4	+
0,25	+
0,16	limes
0,1	—
	$D^{38°}_{24\,h} = 20$

Versuch 23.

Kaninchen, 1070 g schwer, gesund.
10 h 25: 0,6 g Phloretin intraperitoneal injiziert.
11 h 25: Glykosurie.
12 h 0 : Tötung durch Entbluten.

Leberpreßsaft sofort untersucht.

Menge des Preßsaftes	+ 5 ccm 1% Stärkelösung
1,0	+
0,64	+
0,4	+
0,25	+
0,16	limes
0,1	—
	$D\,^{38^0}_{24\,h} = 20$

Die vermehrte Fermentproduktion der Leber bei der Phlorizin- und Phloretinglykosurie ist ein neuer Beweis dafür, daß es sich bei dieser Vergiftung nicht ausschließlich um eine größere Permeabilität der Niere für den in normaler Menge vorhandenen Blutzucker handelt. Der Befund steht in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Gläßner und E. P. Pick[1]), die nachwiesen, daß beim Phlorizindiabetes auch die Leber das Gift gebunden enthält, und daß die Injektion des Extraktes einer solchen Leber bei gesunden Tieren Glykosurie erzeugt (l. c. S. 484). Der Angriffsort des Phlorizins scheint also nicht nur die Niere zu sein, sondern das Gift wirkt auch auf die Leber im Sinne einer vermehrten diastatischen Tätigkeit; ob direkt oder nur reflektorisch von der Niere aus, ist eine Frage, die auch Bang offen lassen muß.

b) Adrenalinglykosurie.

Übermäßige Zuckerbildung auf Kosten des Glykogens ist auch als Ursache der Adrenalinglykosurie nachgewiesen worden [Doyon[2]), Drummond und Paton[3]), Bierry und Gatin-Gruzewska[4]), Iwanoff[5])]. Bei vergleichenden Untersuchungen

[1]) Gläßner u. E. P. Pick, Über Phlorizindiabetes. Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 10, 473, 1907.

[2]) Doyon, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 4, 66, 1904.

[3]) Drummond und Paton, Journ. of Physiol. 31, 92, 1904.

[4]) Bierry und Gatin-Gruzewska, Compt. rend. de la Soc. de Biol. 58, 902, 1905.

[5]) Iwanoff, Dissertat., Petersburg 1905 und Centralbl. f. Physiol. 19, 891, 1905.

des Muskel- und Leberglykogens adrenalinvergifteter Tiere hat aber Agadschanianz[1]) im Laboratorium von Salkowski gezeigt, daß die Wirkung auf die Muskulatur viel eklatanter ist als auf die Leber. Das Muskelglykogen war in allen seinen 4 Versuchen völlig zum Schwund gebracht, dagegen das Leberglykogen nur in 2 Fällen, in den beiden anderen waren noch deutliche Mengen davon erhalten.

Dem letzten Befund entspricht die eine meiner Beobachtungen, wo bei starker Adrenalinglykosurie sich ein etwa normaler Wert für die Leberdiastase fand:

Versuch 24.

Kaninchen, 1500 g schwer, gesund.
10 h 25: 1 ccm Suprarenin. hydrochlor. 1‰ in physiol. Kochsalzlösung subcutan injiziert.
1 h 0 : Glykosurie.
2 h 30: Tötung durch Entbluten.

Leberpreßsaft sofort untersucht.

Menge des Preßsaftes	+ 5 ccm 1% Stärkelösung
1,0	+
0,64	+
0,4	limes
0,25	—
0,16	—
0,1	—
	$D^{38^0}_{24h} = 7{,}81$

Ein zweites Kaninchen wies dagegen nach Einspritzung der gleichen Adrenalindosis eine sehr große Diastasemenge in der Leber auf:

Versuch 25.

Kaninchen, 1500 g schwer, gesund.
1 h 0: 1 ccm Suprarenin. hydrochlor. 1‰ in physiol. Kochsalzlösung subcutan injiziert.
3 h 30: Glykosurie.
4 h 30: Tötung durch Halsschnitt.

[1]) Agadschanianz, Biochem. Zeitschr. 2, 148, 1907

Leberpreßsaft sofort untersucht.

Menge des Preßsaftes	+ 5 ccm 1% Stärkelösung
1,0	+
0,64	+
0,4	+
0,25	+
0,16	+
0,1	limes
0,064	—
0,04	—
	$D^{38°}_{24\,h} = 31{,}25$

Es ist das der höchste Fermentwert, den ich bei der Kaninchenleber beobachtet habe. Er fand sich nur noch einmal, nämlich bei einem Fall von Vagusdurchschneidung (siehe Versuch 2).

c) Glykosurie nach Vagusdurchschneidung.

Die bloße Durchschneidung des N. vagus, der die zentripetale Bahn von der Leber zum Bernardschen Zuckerzentrum bildet, wirkt ganz wie eine Reizung des zentralen Vagusendes, nämlich erregend auf das Zuckerzentrum [Eckhard[1])] und ruft kurzdauernde Glykosurie hervor. 1 Stunde nach der Vagusdurchschneidung zeigte die Leber in dem zitierten Versuch 2 jenen hohen Diastasewert von 31,25 für $D^{38°}_{24\,h}$.

Leider ist der Fall noch durch eine (zu anderem Zweck ausgeführte) Injektion von dem Pfeilgift Ouabain kompliziert. Daß aber die Durchschneidung des N. vagus allein imstande ist, den Fermentgehalt der Leber zu erhöhen, ist bereits in der wiederholt zitierten Arbeit Bangs (2. Mitteil. S. 19) ausgeführt. Da mir nur dieser eine Versuch zur Verfügung stand, muß ich es mir versagen, auf die äußerst wichtigen Schlußfolgerungen einzugehen, die Bang aus seinen zahlreicheren Untersuchungen bezüglich der Herkunft des Zuckers nach Vagusreizung (Muskeldiabetes) zieht.

d) Fermentvermehrung nach dem Nackenschlag.

Den Untersuchungen Bangs verdanken wir noch die Kenntnis einer anderen bisher unbekannten Tatsache. Bang

[1]) Eckhard, Beiträge z. Anat. u. Physiol. 8, 77, 1879.

fand, daß der Glykogenumsatz in der Leber derjenigen Kaninchen, die er, abweichend von seinem sonstigen Verfahren durch einen Schlag mit dem Hammer auf den Hinterkopf töten ließ, ein weit bedeutenderer war als in den übrigen Fällen. Eine eigens in dieser Richtung ausgeführte systematische Untersuchung lehrte ihn dann, daß in der Tat der Nackenschlag an sich (nicht der Tod des Tieres) den Glykogenumsatz der Leber steigert. Da der Schlag gerade die Gegend des Zuckerzentrums trifft, hält es Bang für wahrscheinlich, daß wir es hier, ganz wie bei der Piqûre, mit einer nervösen Erregung dieses Bernardschen Zentrums zu tun haben. Er erinnert daran, daß auch in der menschlichen Pathologie das Auftreten von Diabetes nach Erschütterung des Kopfes beobachtet ist.

Ich konnte mich in 2 Fällen davon überzeugen, daß der Nackenschlag beim Kaninchen eine Hyperproduktion der Leberdiastase hervorruft. Die Versuche sind bereits oben angeführt (Nr. 4 und 5); sie zeigen beide den erhöhten Wert von $D^{38^0}_{24\,h} = 20$. Auch die Angabe Bangs, daß die Fermentproduktion gleich nach Einwirkung des mechanischen Reizes einsetzt, findet in diesen Versuchen eine Bestätigung, denn die Enzymvermehrung wurde an der sofort nach dem Schlage herausgenommenen Leber festgestellt.

e) Verhalten der Leberdiastase beim Diabetes.

Im auffälligsten Gegensatz zu der Bedeutung, die man seit Claude Bernard der Leber für die Entstehung der Zuckerkrankheit und insbesondere für die Pathogenese des Pankreasdiabetes (Sauerbeck,[1]) Pflüger,[2])) beimißt, stehen unsere geringen Kenntnisse von dem Verhalten des glykogenspaltenden Leberferments bei dieser Krankheit. Zwar liegen eine ganze Anzahl von Beobachtungen über die Diastase bei Diabetes vor, sie beziehen sich aber vorwiegend auf die Diastase des Blutes (Lépine, Kaufmann, Barral, Bainbridge u. Beddard, Schlesinger, Müller), zum Teil auf die des Harns (Plósz u. Tiegel, Lépine, Loeper u. Ficai) und des Stuhls (Müller). Angaben über die Leberdiastase beim Dia-

[1]) Sauerbeck, Virchows Archiv 177. Supplem., 1—122, 1904.

[2]) Pflüger, Das Glykogen, 2. Aufl., 496, 1905: „Die Leber ist in erster Linie das funktionell kranke Organ des Diabetikers".

betes finde ich dagegen nur bei Bainbridge und Beddard[1]) sowie bei Bang[2]).

Die erstgenannten Autoren haben sowohl menschliche Fälle von Diabetes wie solche nach Pankreasexstirpation bei Katzen untersucht; sie können aber über das quantitative Verhalten des diastatischen Leberenzyms nichts aussagen, weil ihnen entsprechende Beobachtungen gesunder Fälle fehlen („No attempt was made to ascertain whether the amount of enzyme present was greater or less than that found in normal animals, l. c. p. 95) Gerade die Mengenverhältnisse der Diastase aber interessieren hier ausschließlich, da man wegen der bekannten Glykogenverarmung der diabetischen Leber versucht ist, eine gesteigerte Fermenttätigkeit anzunehmen.

Ebensowenig kann Bang seine an pankreasdiabetischen Hunden ermittelten Werte für die Leberdiastase mit denen gesunder Hunde vergleichen, da seine ausgedehnten Untersuchungen über das Leberferment normaler Tiere sich auf Kaninchen beziehen. (Beim Kaninchen ist eine Pankreasexstirpation aus anatomischen Gründen unmöglich, andererseits konnte Bang aus äußeren Gründen jene großen Versuchsreihen an Hunden nicht ausführen).

Was nun Bang in seinen 3 Fällen von Pankreasdiabetes findet, ist, daß der ermittelte Glykogenumsatz, im Durchschnitt 9,5 %, „einer Fermentquantität entspricht, die nur unwesentlich die bei normalen, wohlgenährten Kaninchen [!] gefundenen Werte übersteigt“ (l. c. p. 322).

Nun geht aus meinen oben mitgeteilten Versuchen (1—10) an gesunden Hunden hervor, daß die diastatische Kraft der Hundeleber in der Regel viel größer ist als die der Kaninchenleber. Hält man dies mit Bangs Befund zusammen, so ergibt sich eine namhafte Verminderung der Leberdiastase beim pankreasdiabetischen Hunde. Denn Diastasewerte gleich denen der Kaninchenleber weist die normale Hundeleber gewöhnlich nicht auf.

Wenn also bereits Bang die Tatsache auffällt, daß die

[1]) Bainbridge u. Beddard, The diastatic ferment in the tissues in diabetes mellitus. Bio-Chemic. Journ. 2, 89. 1906.

[2]) Bang, Untersuchungen über das Verhalten der Leberdiastase bei Pankreasdiabetes. Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 10, 320, 1907.

Fermentproduktion beim pankreasdiabetischen Hunde nicht vermehrt ist, trotzdem doch die Leber kein oder nur eine Spur Glykogen enthielt, so verstärkt sich das Befremden noch, wenn man, wie wir, in Wirklichkeit eine Fermentverminderung aus Bangs Versuchen entnimmt.

Die 3 Fälle von Pankreasdiabetes beim Hunde, über die ich verfüge, liefern eine Bestätigung jener Tatsache.

Versuch 26.

Schwarzer Spitz. Totalexstirpation des Pankreas. Danach durchschnittlich 4—5% Zucker im Harn. 10 Tage nach der Operation wird der Hund durch Entbluten getötet. Die Leber ist stark verfettet, sie wird mit physiologischer Kochsalzlösung von der Pfortader aus durchspült, bis das Wasser farblos abläuft, in der Fleischmaschine zerkleinert, mit Quarzsand verrieben und in der Buchnerpresse zerpreßt. Es werden 2 Fraktionen gewonnen, die erste bei einem Druck von 50—100 Atmosphären, die zweite bei 300 Atmosphären. Leberpreßsaft sofort untersucht.

Menge des Preßsaftes	1. Fraktion	2. Fraktion
0,1	+	+
0,064	limes	limes
0,04	—	—
0,025	—	—
0,016	—	—
0,01	—	—
	$D^{38°}_{24h} = 50$	$D^{38°}_{24h} = 50$

Versuch 27.

Schwarzer, männlicher Hund; überlebt die Pankreasexstirpation 8 Tage, (bis 5% Zucker) wird am 9. Tag morgens tot aufgefunden. Leber wie in Versuch 26 behandelt, Preßsaft sofort untersucht.

Menge des Preßsaftes	+ 5 ccm 1% Stärkelösung
0,16	+
0,1	limes
0,064	—
0,04	—
0,025	—
0,016	—
	$D^{38°}_{24h} = 31{,}25$

Bei diesem Falle ist zu beachten, daß die Leber zirka 12 Stunden nach dem Tode zur Verarbeitung kam; daher wohl der etwas niedrige Wert.

Versuch 28.

Box, lebt 40 Tage nach der Exstirpation des Pankreas, wechselnde Zuckermengen im Harn (3—6%); Tötung durch Entbluten. Leber in er gleichen Weise wie in Versuch 26 verarbeitet, Preßsaft sofort untersucht.

Menge des Preßsaftes	+ 5 ccm 1% Stärkelösung
0,1	+
0,08	+
0,06	limes
0,04	—
0,02	—
0,01	—
	$D^{38°}_{24h} = 62{,}5$

Wenn man die hier nach Pankreasexstirpation beim Hunde ermittelten Werte für die Leberdiastase: $D^{38°}_{24h} = 50$ resp. 31,25 und 62,5 dem bei normalen Hunden (Versuch 6—10) auffällig konstant gefundenen Wert von $D^{38°}_{24h} = 125$ gegenüberstellt, ist eine Verminderung unverkennbar. Wie ist aber eine solche Herabsetzung des diastatischen Vermögens mit dem gleichzeitigen Glykogenschwund in der Leber zu vereinen? Unseres Erachtens trifft hier die Erklärung, die Bang selber gibt, völlig das Richtige: Beim Pankreasdiabetes ist wahrscheinlich die Glykogenbildung verändert und zwar entweder völlig aufgehoben oder stark vermindert. Man kann sich wohl vorstellen, daß diese mangelhafte Fähigkeit der Leber, den ihr zugeführten Zucker in Glykogen umzuwandeln, zur Glykosurie führt, selbst wenn das diastatische Vermögen, d. h. die Zuckerbildung aus Glykogen, danieder liegt. Insbesondere hat diese Annahme keine Schwierigkeiten, wenn man die jetzt weit verbreitete Anschauung von der Zuckerbildung aus Eiweiß teilt.

Vielleicht darf man auch die verminderte Glykogenbildung

beim Pankreasdiabetes direkt in Beziehung setzen zu der verminderten Diastase; da man neuerdings annimmt, daß Fermentwirkungen auch in umgekehrter Richtung verlaufen können (Reversion des enzymatischen Prozesses), wäre es möglich, daß der Leberdiastase neben ihrer abbauenden auch jene synthetische, glykogenbildende Funktion zukommt. (Bainbridge und Beddard, l. c. p. 89, Wohlgemuth[1]).

Die Leberdiastase beim Diabetes des Menschen ist bisher nur von Bainbridge und Beddard untersucht worden; wie schon zu Beginn dieses Abschnittes bemerkt wurde, enthalten sich diese Autoren, weil ihnen Beobachtungen an Nichtdiabetikern fehlen, eines Urteils über die gefundene Fermentmenge. Sie geben nur an (l. c. p. 95), daß sie das Enzym in 4 Fällen stets fanden (auch in jenen beiden Fällen, in denen sie die Blutdiastase vermißten).

2 Fälle von menschlichem Diabetes, die ich untersuchen konnte, wiesen die Werte $D^{38°}_{24h} = 3{,}1$ und 5 auf:

Versuch 29.

Zuckerkranker, 53jähr. Mann. Polyurie. Abmagerung, Polyphagie, Polydipsie. Quantitative Angaben über den Zucker im Harn liegen nicht vor, dagegen wurde auf der chirurg. Abteilung, der der Patient angehörte, Acetessigsäure nachgewiesen. Im Anschluß an einen Karbunkel des Nackens trat Erisypel ein; Tod an Pneumonie. Die Leber wurde 24 Stunden nach dem Tode untersucht; die Leiche hatte während dieser Zeit im Kühlraum gelegen.

Menge des Preßsaftes	Preßsaft 24 Stund. p. m. untersucht
1,6	+
1,0	limes
0,64	—
0,4	—
0,25	—
0,16	—
	$D^{38°}_{24h} = 3{,}1$

[1]) Wohlgemuth, J., Leber u. Galle, Oppenheimers Handbuch der Biochemie, 3, 162, 1908.

Versuch 30.

Menschlicher Diabetes.

Klinische Diagnose: Diabetes mellitus, Coma. Nähere Daten fehlen. Sektion 18 Stunden post mortem. Leber normal.

Menge des Preßsaftes	Preßsaft 18 Stund. p. m. untersucht
1,0	+
0,64	limes
0,4	—
0,25	—
0,16	—
0,1	—
	$D_{24h}^{38^0} = 5$

Diese Zahlen entsprechen annähernd den bei Nichtdiabetikern gefundenen Werten für die Diastase der Leber innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Tode (cf. Versuch 13—15). Daß sie normale Werte darstellen, kann man natürlich von ihnen ebensowenig behaupten, wie von jenen Befunden an nichtdiabetischen Menschen.

Zusammenfassung.

1. Die Glykogenspaltung in der Leber ist ein rein enzymatischer von der lebenden Zelle loszulösender Vorgang.

2. Das glykogenspaltende Enzym kommt der Leber als solcher zu und ist nicht als eingewanderte Blut- oder Lymphdiastase anzusehen.

3. Zum Studium diastatischer Prozesse ist die direkte Methode der quantitativen Fermentbestimmung von Wohlgemuth geeigneter als die indirekten Methoden der Berechnung des Glykogenumsatzes oder der Zuckerproduktion.

4. Die Menge der Diastase nimmt in der bei Zimmertemperatur unter Toluol aufbewahrten Leber während der Zeit nach dem Tode ab.

5. Die Abnahme tritt in der Regel innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Tode ein; ein nochmaliger Fermentschwund wurde nicht beobachtet.

6. Dieser Fermentverlust, der bis zu 60% betragen kann,

ist bei der Untersuchung der Leber menschlicher Leichen in Rechnung zu ziehen.

7. Sowohl bei Phlorizin- wie bei Phloretinglykosurie der Kaninchen tritt eine Vermehrung der Leberdiastase ein.

8. Die Adrenalinglykosurie beim Kaninchen kann mit gesteigerter diastatischer Kraft der Leber einhergehen.

9. Vagusdurchschneidung bewirkt beim Kaninchen starke Vermehrung der Leberdiastase.

10. Ebenso wirkt der Nackenschlag beim Kaninchen.

11. Beim Pankreasdiabetes des Hundes fand sich die Leberdiastase vermindert.

12. Beim Diabetes des Menschen scheint eine Verminderung zu fehlen, doch sind hier weitere Beobachtungen dringend nötig.

Literatur.

1. K. Agadschanianz, Über den Einfluß des Adrenalins auf das in Leber und Muskeln enthaltene Glykogen. Biochem. Zeitschr. 2, 148, 1906.

2. Arthus und Huber, Ferments solubles et ferments figurés. Arch. de physiol. 1892, 651.

3. Bainbridge and Beddard, The diastatic ferment in the tissnes in diabetes mellitus. Bio-Chemical Journ. 2, 89, 1906.

4. Bang, Ljungdahl und Bohm, Untersuchungen über den Glykogenumsatz in der Kaninchenleber. Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 1. Mitteil. 9, 408, 1907; 2. Mitteil. 10, 1, 1907; 3. Mitteil. 10, 312. 1907.

5. Bang, Untersuchungen über das Verhalten der Leberdiastase bei Pankreasdiabetes. Ibid. 10, 320, 1907.

6. Cl. Bernard, Critique expérimentale sur la fonction glycogénique du foie. Compt. rend. de l'académ. des sciences 84, 1877.

7. Bial, Über das diastatische Ferment des Blut- und Lymphserums. Pflügers Arch. 52, 137.

8. Bial, Weitere Beobachtungen über das zuckerbildende Blutferment. Ibid. 53, 156.

9. Bial, Weiterer Beitrag zum Chemismus des diastatischen Blutfermentes. Ibid. 54, 72.

10. Bial, Über die Beziehungen des diastatischen Fermentes des Blutes und der Lymphe zur Zuckerbildung in der Leber. Ibid. 55, 434.

11. Bial, Ist die Zuckerbildung in der Leber Funktion diastatischer Enzyme oder vitaler Tätigkeit der Leberzellen? Du Bois' Arch. 1901, 247.

12. Bierry et Mme Gatin-Gruzewska. Compt. rend. de la Société de Biol. 58, 902, 1905.

13. L. Borchardt, Über das zuckerbildende Ferment der Leber. Pflügers Arch. 100, 259, 1903.

14. Cavazzani, Über die Veränderungen der Leberzellen während der Reizung des Plexus coeliacus. Pflügers Arch. 57, 81, 1894.

15. Cavazzani, Sul meccanismo della transformazione del glicogenio in glucosio nell' organismo. Annali di chimic. e farmacol. 1894 und 1897.

16. Cavazzani, Über den Mechanismus der Zuckerbildung in der Leber. Du Bois' Arch. 1899.

17. Dastre, Recherches sur les ferments hépatiques. Arch. de physiol. norm. et pathol. 21, 69, 1888.

18. Doyon, Compt. rend. de la Société de Biol. 4, 66, 1904.

19. Drummond et Paton, Journ. of physiol. 31, 92, 1904.

20. Dubourg, Recherches sur l'amylase de l'urine. Thèse de Paris 1889.

21. Eckhard, Beiträge zur Anat. u. Physiol. 8, 77, 1879.

22. Eves, Some experiments on the liver ferments. Journ. of physiol. 5, 343.

23. Foster, Notes on amylolytic ferments. Ibid. 1, 107, 1867.

24. Glaessner und E. P. Pick, Über Phlorizindiabetes. Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 10, 473, 1907.

25. K. Iwanoff, Über die Zuckerbildung in der isolierten Leber. Inaug.-Dissert., Petersburg 1905 und Centralbl. f. Physiol. 19, 891, 1905.

26. K. Kusmine, Untersuchungen über die Eigenschaften und die Entstehuug der Lymphe. 6. Mitteil.: Über den Einfluß der Lymphagoga (Lebergifte) auf die Leber. Zeitschr. f. Biol. 46, 554, 1905.

27. Lea, Journ. of Physiol. 11, 234, 1890.

28. Lépine, Über die Entstehung und Verbreitung des tierischen Zuckerfermentes. Ber. d. k. sächs. Gesellsch. d. Wiss. 1870, 322.

29. F. Lussana, Sugli scambi respiratori del fegato e sul valore in rapporto all' amilolisi epatica. Arch. di fisiol. 2, 445, 1905.

30. v. Mering, Über experimentellen Diabetes. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 23, 142, 1887.

31. Musculus und v. Mering, Zeitschr. f. physiol. Chem. 2, 403, 1878/79.

32. Neumeister, Lehrbuch der physiologischen Chemie. 2. Aufl. 1897, S. 132ff.

33. N. Paton, A. further study of hepatic glycogenesis. Journ. of physiol. 22, 122, 1897.

34. N. Paton, Some observations on the mode of conversion of glycogen to glycose in the liver. Ibid. 24, 36.

35. Pavy, On hepatic glycogenesis. Ibid. 22, 391, 1897.

36. Pavy und Siau, Über die Frage der Zuckerbildung in der erhitzten Leber. Ibid. 27, 457, 1902.

37. Fr. Pick, Über das glykogenspaltende Ferment der Leber. Beiträge z. chem. Physiol. u. Pathol. 3, 161, 1903.

38. E. Pflüger, Das Glykogen und seine Beziehungen zur Zuckerkrankheit. 2. Aufl. 1905.

39. Plósz und Tiegel, Über das saccharifizierende Ferment der Leber. Pflügers Arch. 7, 391.

40. Pugliese e Domenichini, Contributo allo studio dell' enzima saccharificante del fegato. Arch. farmacol. sperim. 12, Heft 4, 1907.

41. Röhmann, Zur Kenntnis des diastatischen Ferments der Lymphe. Pflügers Arch. 52, 158.

42. Röhmann und Bial, Über den Einfluß der Lymphagoga auf die diastatische Wirkung der Lymphe. Ibid. 55, 419.

43. E. Salkowski, Kleinere Mitteilungen. Pflügers Arch. 56, 351, 1894.

44. E. Salkowski, Über die Autodigestion der Organe. Festschrift für v. Leyden, 1891, 90.

45. W. Schlesinger, Über den Ursprung des diastatischen Ferments im Blute und über seine Beziehungen zum Diabetes melitus. Deutsche med. Wochenschr. 34, 593, 1908.

46. Seegen, Centralbl. f. med. Wissensch. 14, 850, 1876.

47. Tebb, Hydrolysis of glycogen. Journ. of Physiol. 22, 423, 1898.

48. Tiegel, Über eine Fermentwirkung des Blutes. Pflügers Arch. 6, 391, 1872.

49. v. Wittich, Über das Leberferment. Ibid. 7, 28, 1873.

50. J. Wohlgemuth, Über eine neue Methode zur quantitativen Bestimmung des diastatischen Ferments. Biochem. Zeitschr. 9, 1, 1908.

51. J. Wohlgemuth, Untersuchungen über die Diastasen. Ibid. 9, 10, 1908.

52. J. Wohlgemuth, Leber und Galle: Oppenheimers Handbuch der Biochemie, 3, 1. Hälfte, 1908.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich, Paul Zegla, am 25. Juli 1881 in Berlin. Ich besuchte bis zu meinem 14. Jahre die Knabenschule der jüdischen Gemeinde zu Berlin, darauf das Sophien-Gymnasium in Berlin von der Tertia an und verließ dieses Ostern 1902 mit dem Zeugnis der Reife.

Vom April 1902 bis April 1907 studierte ich in Berlin Medizin, bestand im Juli 1904 die ärztliche Vorprüfung und am 26. Juli 1907 die ärztliche Prüfung. Vom 1. Januar 1908 bis 31. Dezember 1908 war ich als Medizinalpraktikant im hiesigen Poliklinischen Institut der Universität (Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. Senator), in der Poliklinik der II. Medizinischen Klinik der Charité (Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. Kraus) und in der Experimentell-biologischen Abteilung des Pathologischen Instituts der Charité (Abteilungsvorsteher: Prof. Dr. Bickel) tätig.

Allen meinen Herren Lehrern erlaube ich mir an dieser Stelle meinen ehrerbietigsten Dank auszusprechen.